

⑤

Int. Cl. 2:

A 61 K 31/44

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT



DT 24 57 524 A1

⑪

Offenlegungsschrift 24 57 524

⑫

Aktenzeichen: P 24 57 524.4

⑬

Anmeldetag: 5. 12. 74

⑭

Offenlegungstag: 10. 6. 76

⑳

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

㉔

Bezeichnung: Arzneimittel zur Beeinflussung des Zinkspiegels im Mechanismus des Zellstoffwechsels

㉖

Anmelder: Nadrol-Chemie-Pharma Keizer KG, 4500 Osnabrück

㉗

Erfinder: Nieper, Hans A., Dr.med., 3000 Hannover

DT 24 57 524 A1

45 OSNABRÜCK, den 4. Dezember 1974
MOSERSTRASSE 20/24 VB/F1NADROL-CHEMIE-PHARMAKeizer KG4500 OsnabrückMönkedieckstraße 7

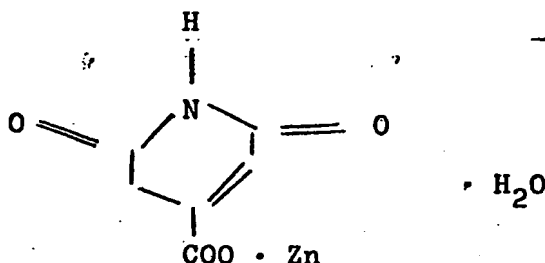
Arzneimittel zur Beeinflussung des Zinkspiegels
im Mechanismus des Zellstoffwechsels

Die Erfindung sieht ein Arzneimittel zur Beeinflussung des Zinkspiegels im Mechanismus des Zellstoffwechsels vor, insbesondere zur Behandlung von Krebs- und Zuckererkrankungen, das Zink-Orotat allein oder als Hauptwirkstoff enthält.

Im Zink-Orotat liegt das Zink als orotsaures Komplexsalz vor.

Die Bruttoformel lautet: $C_{10}H_6ZnN_4O_8 \cdot 2H_2O$

Die Strukturformel hat folgende Gestalt:



609824/0858

ORIGINAL INSPECTED

- 2.

Es handelt sich um ein synthetisch gewonnenes, weißes bis fast weißes kristallenes Pulver mit einem Molekulargewicht von 411,58. In Wasser ist Zink-Orotat nur sehr schwer löslich ($< 0,5$ g in 100 ml), in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln dagegen praktisch unlöslich. Eine medizinische Applikation kommt damit nur in Form von Tabletten, Kapseln, Granulat oder Suppositorien in Betracht.

Es ist bekannt, daß Zink ein Spurenmetall ist, das als Ion im Mechanismus des Zellstoffwechsels eine große Rolle spielt. Insbesondere die Desaminase, einige Dipeptidasen und einige Hydrolasen werden durch Zink-Ionen aktiviert, vor allem jedoch die Enzyme der zellständigen Immunabwehr.

Es wurde nun gefunden, daß Zink-Orotat in besonderer Weise geeignet ist, den intrazellulären Zinkstoffwechsel zu beeinflussen, vor allem einer Verarmung des Zinkgehaltes, wie sie bei verschiedenen Krankheitsbildern in der Vollblutanalyse (bei Krebserkrankungen 6 ppm und darunter) in Erscheinung tritt, entgegenzuwirken: Im Gegensatz zu anderen Zinkverbindungen, wie Zink-Gluconat, Zink-EAP (2-amino-Äthanolphosphat) und Zink-Asparaginat, läßt sich nämlich mit Zink-Orotat bereits mit einem Minimum an angebotenem Zink, mit dem man weit unter einer toxischen Zinkexposition liegt, eine Anhebung des Zinkspiegels auf den Normwert, der gemäß der Vollblutanalyse etwa 8 ppm oder 0,8 mg% beträgt, erreichen,

Diese zunächst ganz allgemein festgestellte Wirkung des Zink-

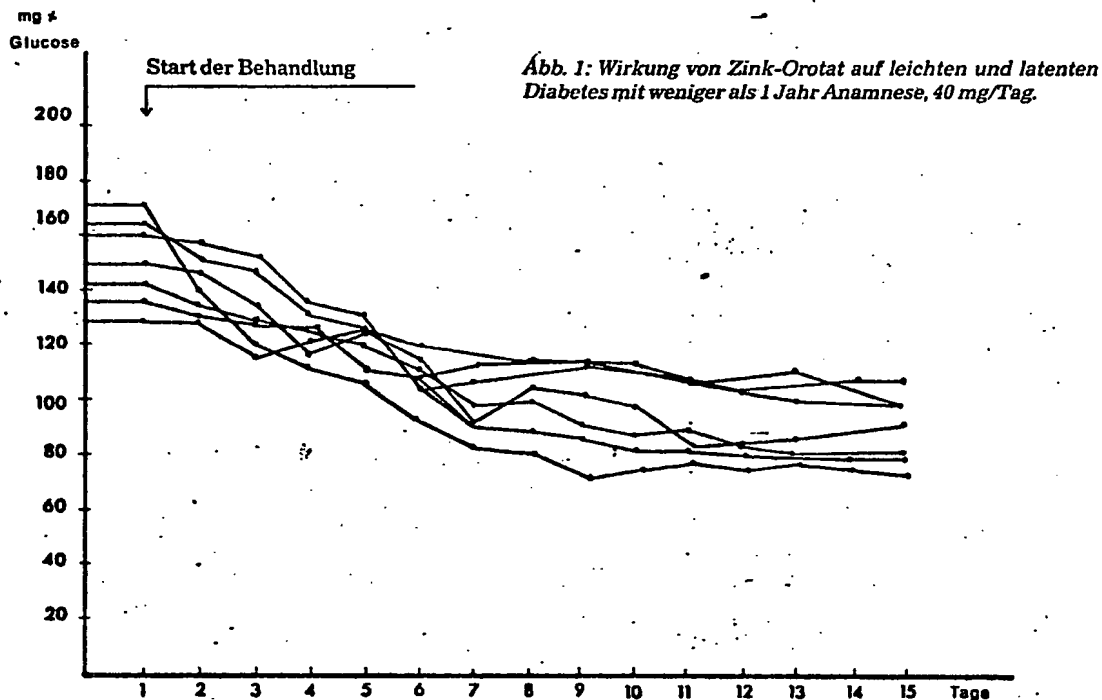
Orotats dürfte in dem transmembranären Transport des Zinkes durch das komplexe Orot-Trägermolekül zu suchen sein. Während beim EAP die Metabolisierung unter Freisetzung des Minerals zum Elektrolyt in der äußeren Zellmembran einer Zelle erfolgt und bei den Asparaginatn die Metabolisation an der Innenseite der äußeren Zellmembranen unter dortiger Freisetzung des Minerals zum Ion erfolgt, unterscheiden sich die komplexen Salze der Orotsäure mit Mineralien von diesen beiden vorgenannten Gruppen sehr wesentlich: Einmal ist ihre Dissoziationsneigung wegen des aromatischen Charakters des Trägermoleküls sehr gering, zum anderen treten sie durch Zellmembranen hindurch, ohne dort metabolisiert zu werden, Orotsäure hat aus phylogenetischen Gründen keinen metabolischen Bezug zur äußeren Zellmembran, vermag diese jedoch sehr gut zu durchdringen. Erst auf der Ebene der Membranen der zytoplasmatischen Strukturen, vor allem der Mitochondrien, werden die Orotate metabolisiert und setzen erst dort ihr Mineral zum Ion frei. Beachtenswert ist dabei das völlige Fehlen von negativen Nebenwirkungen bei der Anwendung von Orotaten, weil die Elektrolyt-Verhältnisse der äußeren Zellmembran durch diese Verbindung nicht beeinflusst werden.

Wie nun weiter gefunden wurde, ergibt sich offenbar aufgrund dieser Gegebenheiten für das Zink-Orotat eine den anderen bekannten Zinkverbindungen wesentlich überlegene medizinische Bedeutung für die Behandlung von Zucker- und Krebserkrankungen, indem bereits bei kleinen Zinkgaben eine gute klinische Wirkung festzustellen ist und auch eine gefahrlose Langzeitanwendung ermöglicht wird. Seine besondere medizinische Wirkung und Über-

legenheit gegenüber den anderen, bisher bekannten und oben erwähnten Zinkpräparaten, hat Zink-Orotat nach orientierenden klinischen Untersuchungen bei Behandlung des Diabetes mellitus mit relativ kurzer manifester Anamnese und bei der Behandlung der Thymusdepression bei Krebskranken gezeigt.

1. Anwendung bei Diabetikern:

Neun Patienten mit einem Diabetes mellitus von einer Anamnese zwischen 3 bis 50 Wochen wurden der Behandlung mit Zink-Orotat in oralen Gaben von 40 mg/Tag unterzogen. Dabei ergab sich der in nachstehendem Diagramm wiedergegebene Wirkungsverlauf:



609824/0858

ORIGINAL INSPECTED

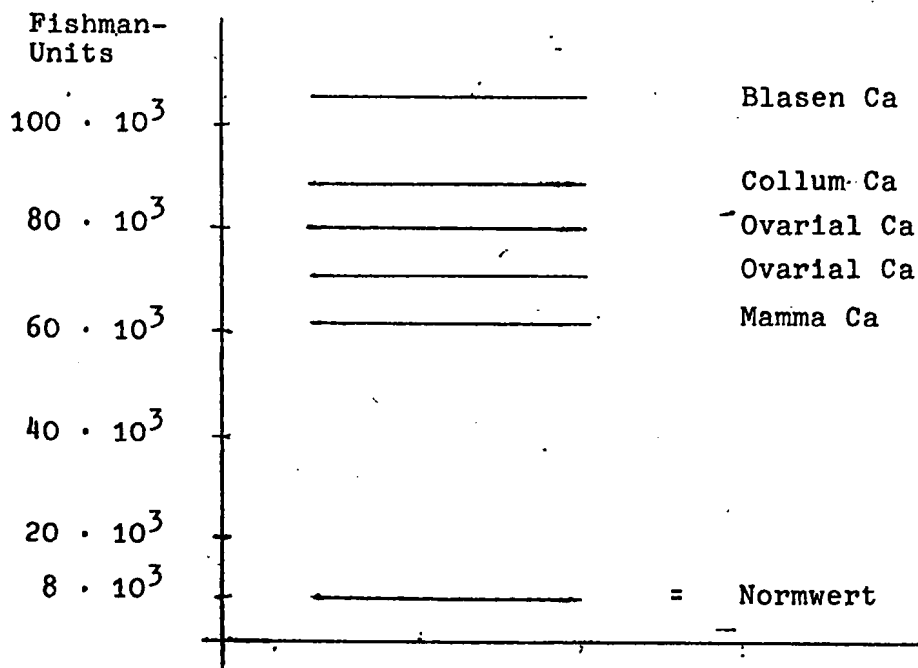
Die Wirkung auf den Zuckerspiegel der Diabetiker ist signifikant. Eine annähernd gleiche signifikante Wirkung auf den Zuckerspiegel von insulinpflichtigen Diabetikern läßt sich zwar auch - wie Vergleichsuntersuchungen ergeben haben - bei einer Behandlung mit Zink-Asparaginat erreichen; jedoch wurden dabei täglich 800 mg Zink-Asparaginat in vier Tabletten gegeben, d. h. es war ein wesentlich höheres Angebot an Zink erforderlich. Mit dem sehr viel kleineren Zinkangebot entsprechend dem Zink-Orotat lassen sich beim Zink-Asparaginat keine klinisch signifikanten Wirkungen erreichen.

2. Anwendung bei Krebskranken:

Bei der Anwendung von Zink-Orotat auf Krebserkrankungen wurde eine wesentlich ausgeprägtere Aktivierung von zinkabhängigen Enzymen und deren Strukturen (Lymphozyten) festgestellt, als dies unter der Behandlung mit anderen Zinkverbindungen beobachtet werden konnte; Zink-Gluconat ist im Vergleich zu Zink-Orotat nur von sehr geringer Wirkung, auch das Zink-Aspartat ist vergleichsweise nur wenig wirksam.

Bei einer Applikation von etwa 30 bis 50 mg Zink-Orotat in Patienten mit Krebskrankheit kommt es zu einer erheblichen Aktivierung sog. lysozymaler Enzyme aus Tumorzellysomen. Es wurde gefunden, daß die aktive Freisetzung von Zink-Ionen im Plasma der Tumorzelle in sehr starkem Maße lysosomale Enzyme aktiviert, die ihrerseits die Krebszelle schädigen und andauern. Zink-Orotat kann dabei auch zu lysozymalen Kettenreaktionen in

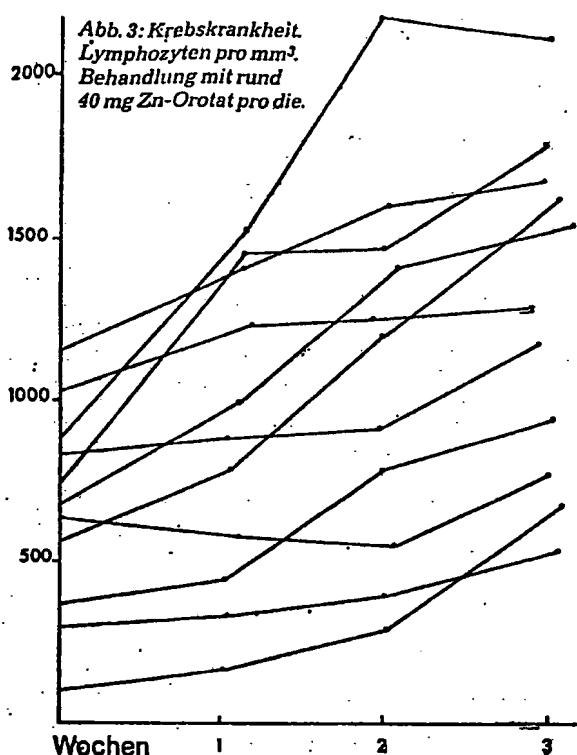
Tumorzellen führen. Unter dieser Reaktion stiegen die Titer des Lysosomen-Enzymes beta-Glucoronidase auf 80.000 bis 200.000 Fishman-Einheiten an (Normwert: 8000 Einheiten). Aus Patienten mit solchen Reaktionen und massiven Regressionen von Tumoren wurden bei einer Dosierung von 30 bis 60 mg Zink-Orotat/Tag die in nachstehendem Diagramm angegebenen Werte von beta-Glucoronidase im Harn ermittelt:



Vergleichende Untersuchungen mit Zink-Gluconat ließen dagegen keinen signifikanten Anstieg erkennen, während Gaben von 50 mg Zink-Asparaginat pro Tag nur einen geringen Anstieg auf 25.000 Einheiten brachten. Bei den vorstehenden und grafisch veran-

schaulichten Angaben handelt es sich jeweils um das Mittel aus 10 Patienten.

Die außerdem festgestellte Wirkung von Zink-Orotat auf die weißen Blutkörperchen bei oralen Gaben von 40 mg Zink-Orotat pro Tag zeigt das nachstehende Diagramm:



In diesem Zusammenhang ist zu vermerken, daß die Desaminasen, die gleichsam die Werkzeuge der zellständigen lymphozytären Immunität sind, durch Zink-Ionen offensichtlich aktiviert werden. Dies ist auch der Grund, warum Lymphozyten reich an Zink sind,

ebenso die Milz. Auch hier erweist sich das Zink-Orotat anderen Zinkverbindungen einschließlich des Zink-EAP und Zink-Asparaginats als beträchtlich überlegen. Der Grund hierfür wird, wie schon erwähnt, in dem transmembranären Transport des Zinkes durch das komplexe Orot-Trägermolekül vermutet.

Angesichts der ermöglichten niedrigen Zinkgaben bei hoher medizinischer Wirkung und der damit ermöglichten Langzeitanwendung ist Zink-Orotat insbesondere bei Diabetikern und bei Krebskranken aus den dargelegten Gründen von bisher nicht erreichbarem Nutzen.

609824/0858

Patentansprüche:

- ① Arzneimittel zur Beeinflussung des Zinkspiegels im Mechanismus des Zellstoffwechsels, insbesondere zur Behandlung von Krebs- und Zuckererkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß es Zink-Orotat allein oder als Hauptwirkstoff enthält.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von Tabletten, Kapseln, Granulat oder Suppositorien vorliegt und in einer Dosierung von 30 bis 60 mg Zink-Orotat pro Tag zur Anwendung kommt.

609824/0858